



TITLE:

# Structural Determinants of the APOBEC3G N-Terminal Domain for HIV-1 RNA Association( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Fukuda, Hirofumi

---

CITATION:

Fukuda, Hirofumi. Structural Determinants of the APOBEC3G N-Terminal Domain for HIV-1 RNA Association. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22372>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	福 田 寛 文
論文題目	Structural Determinants of the APOBEC3G N-Terminal Domain for HIV-1 RNA Association (抗 HIV 宿主因子 APOBEC3G N 末端 RNA 結合領域に関する構造学的解析)		
(論文内容の要旨)			
<p>抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3G (A3G) は、ウイルス粒子中に侵入する事で、抗ウイルス活性を発揮する。A3G のウイルス粒子中への侵入過程には A3G の RNA 結合能が維持されている事が重要である。HIV-1 アクセサリー分子の一つである Viral Infectivity Factor (Vif) は ウイルス産生細胞中で A3G と結合し、宿主のユビキチン-プロテアソーム経路を介してこれを分解する事で、A3G の抗ウイルス活性を中和している。HIV-1 Vif は A3G の N 末端ドメイン (A3G-NTD) に結合するが、A3G の RNA 相互作用も、A3G-NTD を主に介している事が報告されている。A3G-Vif 結合は、HIV-1 複製を阻止する新規抗ウイルス薬開発の新しい標的となるが、その際に A3G-RNA 相互作用に影響を及ぼさない様に化合物を設計する必要がある。A3G-Vif の詳細な構造学的結合モデルはこれまで報告されている為、計算科学的に薬剤候補となりうる化合物の設計が可能である。一方で、A3G-RNA 結合モデルは情報不足であった為、設計された化合物の A3G-RNA 相互作用に与える影響を計算科学的に加味する事が難しかった。本研究では A3G-RNA 結合モデルを計算科学的に構築し、A3G 上の RNA 結合表面に分布しているアミノ酸残基を同定した。結合モデルから RNA 結合に関与していると示唆されたアミノ酸残基をアラニンに置換し、RNA との結合能を実験的に検証（ウイルス粒子中への侵入能を測定する事で RNA 結合能とした）する事でモデルの整合性を確認した。</p> <p>その結果、RNA 結合への直接関与が推測された複数のアミノ酸 (R24, I26, S28, R30, R122, Y124) 変異体のウイルス粒子侵入効率は著しく減弱した。このことから、計算科学的手法により算出した RNA 結合能は実測値を反映しており、本 A3G-RNA 結合モデルの精度を実証した。更に、I26 は Vif 結合残基として既報であるが、本モデルから新規の RNA 関連残基としてウイルス粒子侵入過程に寄与するものであることを明らかにした。</p> <p>本研究により、計算科学及び実験科学的手法を組み合わせる事で、これまで不明瞭であった詳細な A3G-RNA の構造学的知見を得る事に成功した。これらの結果は、A3G-RNA 結合を維持しつつも A3G-Vif 結合の選択的阻害剤の設計に寄与すると期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)
<p>抗 HIV-1 宿主因子 APOBEC3G (A3G) は、ウイルス粒子中に侵入する事で、抗ウイルス活性を発揮する。A3G のウイルス粒子中への侵入過程には A3G の RNA 結合能が維持されている事が重要である。HIV-1 Vif は A3G の N 末端ドメイン (A3G-NTD) に結合するが、A3G の RNA 相互作用も、A3G-NTD を主に介している事が報告されている。A3G-Vif 結合は、HIV-1 複製を阻止する新規抗ウイルス薬開発の新しい標的となるが、その際に A3G-RNA 相互作用に影響を及ぼさない様に化合物を設計する必要がある。本研究では A3G-RNA 結合モデルを計算科学的に構築し、A3G 上の RNA 結合表面に分布しているアミノ酸残基を推定した。次に結合モデルから RNA 結合に関与していると示唆されたアミノ酸残基をアラニンに置換し、RNA との結合能を実験的に検証した。</p> <p>Vif 結合残基として既報の I26 は、本研究から新規の RNA 関連残基としてウイルス粒子侵入過程に寄与するものであることを明らかにした。</p> <p>以上の研究はこれまで不明瞭であった詳細な A3G 構造モデルの解明に貢献し、A3G-Vif 結合の選択的阻害剤の設計に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（血液・腫瘍内科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和2年3月2日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>